

# VU Research Portal

## The transgender brain

Nota, N.M.

2019

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Nota, N. M. (2019). *The transgender brain: neurobiology, pituitary hormones, and brain diseases*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## SUMMARY IN DUTCH - NEDERLANDSE SAMENVATTING

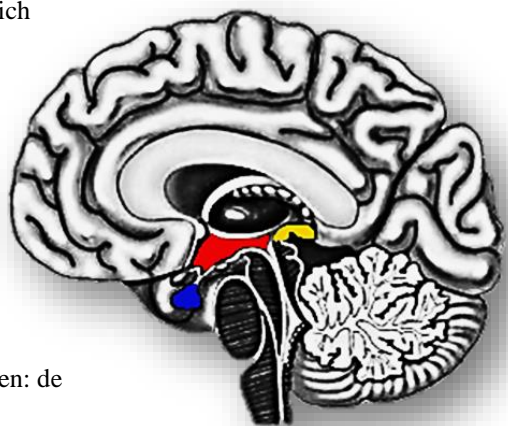
### Inleiding

Genderdysforie verwijst naar een diep gevoel van onbehagen over het geslacht dat iemand bij de geboorte toegewezen heeft gekregen. Genderdysforie kan zich voordoen in verschillende gradaties. De laatste jaren is het aantal transgender personen dat medische behandeling zoekt explosief gestegen. Medische behandeling kan bestaan uit hormoontherapie en/of operaties. In Nederland bestaat hormoontherapie bij transvrouwen (vrouwelijke genderidentiteit maar mannelijk geslacht toegewezen bij de geboorte) meestal uit oestrogenen en als de zaadballen niet zijn verwijderd ook uit testosteronremmers. De meest voorgeschreven testosteronremmer is cyproteronacetaat wat een vorm van progesteron is. Hormoontherapie bij transmannen (mannelijke genderidentiteit maar vrouwelijk geslacht toegewezen bij geboorte) bestaat in principe alleen uit testosteronpreparaten. Naast bijvoorbeeld borst- en spierweefsel zijn de hersenen ook erg gevoelig voor geslachtshormonen. In bijna alle hersengebieden zijn receptoren voor geslachtshormonen aanwezig. Geslachtshormonen hebben waarschijnlijk twee soorten effecten op de hersenen: organiserende effecten en activerende effecten.

### De opbouw van de hersenen

De buitenste laag van de hersenen bestaat uit grijze stof waarin zich zenuwcellen bevinden. De grijze stof verwerkt informatie. De witte stof bevindt zich aan de binnenkant en wordt gevormd door uitlopers van zenuwcellen. De witte stof zorgt voor verbindingen tussen verschillende hersengebieden en voor het doorgeven van informatie.

Hiernaast, bevatten de hersenen drie hormoonproducerende klieren: de hypothalamus (rood), de hypofyse (paars) en de pijnappelklier (geel).



Organiserende effecten van geslachtshormonen zijn permanent en treden voornamelijk op tijdens de prenatale ontwikkeling in de baarmoeder. Verschillen in de niveaus van geslachtshormonen tijdens de foetale ontwikkeling zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor verschillen tussen mannen en vrouwen in gedrag, het verwerken van informatie, genderidentiteit (iemand's persoonlijke beleving man of vrouw te zijn) en seksuele oriëntatie. Er wordt gedacht dat de hersenen van transgender personen meer lijken op die van de ervaren gender dan op die van het bij de geboorte toegewezen geslacht, doordat zij veranderingen in (de organiserende effecten) van geslachtshormonen hebben ervaren tijdens de foetale ontwikkeling. Het is bekend dat genderdysforie meer voorkomt bij genetische meisjes met een overmatige testosteronproductie in de baarmoeder en bij genetische jongens die gedeeltelijk ongevoelig zijn voor testosteron (8.5-20% versus 0.1-2.0%). Dit is een aanwijzing dat (tijdelijke) veranderingen in geslachtshormonen tijdens de foetale ontwikkeling inderdaad kunnen leiden tot (blijvende) veranderingen in de genderidentiteit en daarmee aanleiding zijn voor het ontstaan van genderdysforie. Er zijn er ook studies die suggereren dat de hersenen van transgender personen veranderd zijn door subjectieve ervaringen gerelateerd aan genderdysforie.

Activerende effecten van geslachtshormonen treden voornamelijk op in de puberteit en op volwassen leeftijd. Activerende effecten van hormonen zijn afhankelijk van de daadwerkelijke aanwezigheid van de hormonen in het bloed. In tegenstelling tot organiserende effecten, doven activerende effecten uit op het moment dat de geslachtshormonen in het bloed dalen. Het verschil in de aanwezigheid van de hoeveelheid mannelijke en vrouwelijke geslachtshormonen tussen volwassen mannen en vrouwen is waarschijnlijk (deels) verantwoordelijk voor man-vrouw verschillen in de productie van de hersenhormonen prolactine (borstvoedingshormoon) en schildklier stimulerend hormoon (TSH). Daarnaast speelt dit hormoonverschil op volwassen leeftijd mogelijk een rol in de

geslachtsverschillen in het risico op sommige goedaardige hersentumoren en beroertes (vrouwen hebben bijvoorbeeld een hoger risico op hersenvliestumoren en mannen op beroertes). Het is dan ook voor te stellen dat hormoontherapie bij transgender personen effect heeft op verschillende hersenprocessen.

## **Doelen Van Dit Proefschrift**

We hadden twee doelen in dit proefschrift. Het eerste doel was om te onderzoeken of transgender personen inderdaad bepaalde sekse-atypische hersenkenmerken (of neurobiologische kenmerken) hebben. Dat wil zeggen dat hun hersenkenmerken anders zijn dan te verwachten op basis van het geboortegeslacht. We deden dit door met functioneel MRI-onderzoek hersennetwerken van transgender personen die nog geen hormoonbehandeling hadden ondergaan, te vergelijken met die van cisgender mannen en vrouwen (toegewezen geslacht past bij het ervaren gender) (**deel 1**). Het tweede doel was om meer inzicht verkrijgen in de effecten van hormoontherapie op de hersenen bij transgender personen (**deel 2**). We deden dit door de hypofysehormonen prolactine en TSH te meten bij transgender personen voor en/of tijdens hormoontherapie (**deel 2.1**). Daarnaast vergeleken we het risico op goedaardige hersentumoren en beroertes bij transgender personen die hormoontherapie kregen met die van cisgender mannen en vrouwen (**deel 2.2**).

## **HOOFDBEVINDINGEN**

### **Deel 1 – Neurobiologische Kenmerken Van Genderdysforie**

In **hoofdstuk 4 en hoofdstuk 5** bekeken we de hersennetwerken van kinderen, adolescenten en volwassenen met en zonder genderdysforie. We vonden bij cisgender volwassenen in één van de vier onderzochte netwerken een duidelijk geslachtsverschil. Bij de transgender volwassenen konden we dit verschil niet aantonen wat misschien suggereert dat dit netwerk in transgender personen minder sekse-typisch is. Bij adolescente transgender meisjes en

transgender jongens vonden we dat verscheidene hersennetwerken inderdaad meer leken op de hersennetwerken van het ervaren gender (dus transgender meisjes leken op meisjes en transgender jongens op jongens) dan op de hersennetwerken van het toegewezen geslacht. Bij adolescente transgender meisjes leek één netwerk echter zowel niet op die van cisgender meisjes als cisgender jongens een leek dus meer specifiek te zijn voor genderdysforie. Deze genderdysforie specifieke bevinding is mogelijk geassocieerd met subjectieve gevoelens passend bij genderdysforie. Bij pre-puberale kinderen konden we geen geslachtsverschillen vinden in de onderzochte netwerken en ook geen aanwijzingen dat de netwerken van transgender kinderen anders zijn dan die van cisgender kinderen.

## **Deel 2 – Effecten Van Transgender Hormoontherapie Op Het Brein**

### **Deel 2.1 – Hypofysehormonen**

In **hoofdstuk 6** en **hoofdstuk 7** hebben we gekeken of de uitscheiding van het hormoon prolactine (dat normaal hoger is bij vrouwen dan bij mannen) door de hypofyse verandert tijdens hormoontherapie bij transgender personen. Prolactine wordt regelmatig bepaald bij transgender personen omdat gedacht wordt dat ze een hoger risico hebben op een prolactine producerende tumor (prolactinoom). We vonden dat bij transvrouwen de bloedspiegel van dit hormoon behoorlijk stijgt tijdens hormoontherapie met oestrogenen en cyproteronacetaat en zelfs regelmatig de vrouwelijke afkapwaarden overstijgt. Echter bij de transvrouwen die een zaadbalverwijdering hebben ondergaan en daardoor geen cyproteronacetaat meer gebruiken daalden de prolactinewaarden weer. Daardoor denken we dat cyproteronacetaat een grote rol speelt in de sterke stijging van prolactine bij transvrouwen. Bij transmannen vonden we juist een daling van prolactine tijdens testosterontherapie. Ondanks dat transvrouwen die geen cyproteronacetaat meer gebruikten een daling lieten zien in prolactinewaarden vonden we in **hoofdstuk 8** dat in deze groep de prolactinewaarden meer vergelijkbaar zijn met die van

cisgender vrouwen dan die van cisgender mannen. De waarden van transmannen leken zoals verwacht meer op die van cisgender mannen. In **hoofdstuk 8** vonden we ook dat hormoonbehandeling waarschijnlijk geen klinisch relevant effect heeft op TSH uitscheiding. Samenvattend vonden we aanwijzingen voor effecten van hormoontherapie bij transgender personen op prolactine uitscheiding. Toegenomen prolactinespiegels (boven de vrouwelijke afkapwaarde) bij transvrouwen die oestrogenen en cyproteronacetaat gebruiken lijken normaal en zullen waarschijnlijk dalen na het stoppen van de cyproteronacetaat. Daarom zal aanvullend onderzoek naar een prolactinoom vaak niet nodig zijn bij deze groep. Voor geopereerde transvrouwen en transmannen lijkt het juist om voor het interpreteren van prolactinespiegels de afkapwaarden van het ervaren geslacht te gebruiken in plaats van die van het toegewezen geslacht bij de geboorte.

## **Deel 2.2 – Hersenziekten**

In **hoofdstuk 9** hebben we onderzocht of het risico op goedaardige hersentumoren bij transgender personen onder hormoontherapie anders is dan bij cisgender mannen en vrouwen. We vonden dat het risico op een prolactine producerende tumor van de hypofyse hoger is bij transvrouwen dan bij cisgender mannen en vrouwen. Transvrouwen worden, in tegenstelling tot cisgender vrouwen en mannen, regelmatig gescreend op hoge prolactinespiegels tijdens de hormoonbehandeling. Daardoor is de kans groter dat een transvrouw een scan van de hersenen krijgt en de diagnose prolactinoom dan cisgender mannen en vrouwen. Daarom hebben we ook een analyse gedaan waarin we alleen transvrouwen die klachten hadden meenamen en niet de vrouwen die tijdens de reguliere controle alleen een hoog prolactine hadden. In deze analyse vonden we dat transvrouwen een zelfde risico hebben op een prolactine producerende tumor als cisgender vrouwen, maar dat het risico hoger is dan bij cisgender mannen. Het risico op een prolactine producerende tumor is dus vergelijkbaar tussen transvrouwen die hormonen gebruiken en cisgender vrouwen. We vonden ook dat

transvrouwen een viermaal groter risico hebben op een tumor van de hersenvliezen (meningeoom) dan cisgender vrouwen en een twaalfmaal groter risico dan cisgender mannen. Het was opvallend dat bijna alle personen met een prolactine producerende tumor of een hersenvliestumor nog steeds cyproteronacetaat gebruikten naast de oestrogenen, ook al waren ze geopereerd. We vonden tevens dat transmannen die testosterontherapie krijgen een hoger risico hebben op een groeihormoon (hormoon die groei stimuleert) producerende tumor van de hypofyse in vergelijking met zowel cisgender mannen als cisgender vrouwen. Dit was onverwacht omdat deze tumor evenveel lijkt voor te komen bij mannen als bij vrouwen. Ook is in de literatuur niet eerder een relatie gelegd tussen testosterontherapie en dit type tumor. Hoewel we denken dat het mogelijk is dat (hoge doseringen) testosterontherapie een relatie zou kunnen hebben met het ontwikkelen van dit type tumor, zou onze bevinding ook op toeval kunnen berusten. Samenvattend vonden we aanwijzingen dat hormoontherapie bij transvrouwen het risico op hersenvliestumoren en prolactinomen vergroot en bij transmannen op groeihormoon producerende tumoren. Als zich een tumor voordoet is het belangrijk om te overwegen of een aanpassing van de hormonale therapie (bijvoorbeeld het stoppen van cyproteronacetaat) nuttig kan zijn.

In **hoofdstuk 10** hebben we het risico op beroertes bij transgender personen die hormoontherapie krijgen vergeleken met het risico op beroertes van cisgender mannen en cisgender vrouwen. We vonden dat transvrouwen ongeveer een ruim tweemaal zo groot risico hebben op beroertes dan cisgender vrouwen en een bijna tweemaal verhoogd risico in vergelijking met cisgender mannen. Transmannen die testosteron kregen leken ook een wat hoger risico te hebben op beroertes in vergelijking met cisgender vrouwen en mannen, maar deze bevinding was niet significant. We denken dat dit mogelijk komt omdat de transmannen in onze studie niet lang genoeg gevolgd zijn om het hogere risico te kunnen aantonen. Hoewel we van te voren dachten dat oestrogenen bij transvrouwen het risico op beroertes zou verlagen

(vrouwen hebben immers een lagere kans op een beroerte dan mannen) is het echter mogelijk dat het toedienen van hormonen via tabletten, injecties of pleisters een ander (negatief) effect op het lichaam heeft dan wanneer het lichaam zelf de hormonen aanmaakt. Daarnaast is het natuurlijk ook mogelijk dat de transgenderpopulatie een hoger risico heeft op beroertes omdat zij meer stress hebben dan mensen zonder genderdysforie en mogelijk ook een ongezondere leefstijl hebben (bijvoorbeeld meer roken). Het is goed om het risico op hart- en vaatziekten bij transgender personen tijdens de hormoontherapie zo laag mogelijk proberen te houden door leefstijladviezen te geven en regelmatig cardiovasculaire risicofactoren zoals bloeddruk en de glucosespiegel te monitoren.

## **Conclusie**

In **deel 1** van dit proefschrift vonden we afwezigheid van een aantal sekse-typische en de aanwezigheid van een aantal sekse-atypische kenmerken in hersennetwerken in mensen met genderdysforie. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat transgender personen een andere hersenorganisatie hebben doorgemaakt mogelijke door veranderde blootstelling aan geslachtshormonen tijdens de foetale ontwikkeling. We vonden echter ook een aanwijzing voor de hypothese dat de hersenen van transgender personen mogelijk veranderd zijn door subjectieve ervaringen van mensen met genderdysforie.

In **deel 2.1** van dit proefschrift vonden we aanwijzingen dat hormoontherapie een duidelijk relevant effect heeft op de uitscheiding van het hypofysehormoon prolactine maar niet op die van TSH. In **deel 2.2** van dit proefschrift vonden we aanwijzingen dat hormoontherapie in transgender personen het risico op een goedaardige hersentumor of beroerte zou kunnen vergroten. We kunnen de bevindingen uit dit proefschrift gebruiken om transgender personen beter voor te lichten over factoren die mogelijk een rol spelen bij de ontwikkeling van genderdysforie en om de risico's op mogelijke negatieve gevolgen voor de hersenen tijdens hormoontherapie zo laag mogelijk te houden.